

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

378

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie-Odile JOSSE-HOCHEDEZ

Née le 14 Mai 1940 à Angers

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ACTIVITÉ RÉNINE DU PLASMA

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Odile JOSSE-HOCHEDEZ

Née le 14 mai 1940 à Angers

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVITE
RENINE DU PLASMA

-:-

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970



A ma FAMILLE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

En hommage de respectueuse
reconnaissance

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ACTIVITE RENINE DU PLASMA

-:-

I. INTRODUCTION

Des recherches histochimiques, biologiques, expérimentales et cliniques, il ressort aujourd'hui que le rein possède des activités à la fois hormonales et enzymatiques, et qu'il se présente et comme un organe excréteur, et comme un parenchyme qui joue dans les activités métaboliques de l'organisme un rôle primordial.

C'est au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire que les études électromicroscopiques ont fait apparaître au moins trois structures que nous décrirons plus loin, et surtout une sécrétion des granules de cet appareil, d'une enzyme protéolytique appelée rénine. Elle existe d'ailleurs probablement sous la forme de plusieurs iso-enzymes, agit sur un substrat plasmatique appartenant au groupe des alpha₂ globulines ce qui libère l'angiotensine I puis l'angiotensine II. Si la rénine n'a pas encore été isolée sous une forme purifiée une activité rénine du plasma peut être déterminée avec précision ; et c'est ainsi que l'on a pu établir le taux de cette activité chez les sujets normotendus et bien portants, et ses variations pathologiques en cas d'hypertension d'origine rénale.

Les variations physiologiques et pathologiques de l'activité rénine du plasma ont été étudiées avec suffisamment d'ampleur pour que cette épreuve prenne sa place dans le diagnostic positif et différentiel des hypertensions artérielles de diverses origines, dans les états d'hyperaldostéronisme primitif et secondaire. Un chapitre important des recherches consacrées à la rénine concerne les facteurs

susceptibles d'en modifier la sécrétion, donc le taux plasmatique et l'importance de l'activité rénine. Diverses techniques ont été en effet mises au point, et sans que ces méthodes s'inscrivent encore dans les examens de routine, déjà elles font prévoir une utilisation toujours accrue de cet élément biologique de diagnostic. L'intérêt de la rénine est donc à la fois dogmatique, puisque cette sécrétion apporte des lumières nouvelles sur le mécanisme physiopathogénique en cause dans les hypertensions artérielles d'origine rénale ; et pratique, puisqu'il s'agit là d'une approche intéressante sur le plan diagnostique, en distinguant les formes essentielles des formes rénales dans les syndromes hypertensifs.

Il est d'ailleurs difficile de borner la physiopathogénie de l'hypertension artérielle d'origine rénale à un seul trouble de la sécrétion de la rénine. D'abord celle-ci est sous la dépendance de maints facteurs, variations de la volémie, variations de la pression artérielle, balance sodée antérieure, De plus la rénine ne saurait être considérée isolément, puisqu'elle figure dans le système rénine-angiotensine-aldostérone, trois éléments étroitement liés et retentissant réciproquement les uns sur les autres.

La concentration rénale de la rénine ne permet pas de prévoir les valeurs de l'activité rénine plasmatique : or c'est cette dernière qui est actuellement l'objet de déterminations biochimiques applicables à la clinique. On se trouve donc devant un mécanisme physiologique, normal ou pathologique, des plus complexes.

Nous pensons qu'un exposé aussi simplifié que possible de la signification et du rôle de l'activité plasmatique de la rénine sera nécessaire avant d'aborder les incidences

cliniques de ces récentes acquisitions. Nous avons donc établi le plan de travail suivant :

après un très rapide Historique des travaux qui, au cours de cette dernière décennie, ont permis de comprendre la signification de la rénine, nous rappellerons la physiologie de l'appareil juxta-glomérulaire où se localise la sécrétion de la rénine ; nous rappellerons les principales techniques de dosage de l'activité rénine du plasma, et les résultats qu'elles donnent chez les sujets normaux, et surtout normotendus. Nous aborderons alors les applications cliniques de ces notions, dans l'hypertension essentielle, dans les hypertensions d'origine rénale, dans les hyperaldostéronismes primaires et dans leurs formes secondaires.

II. HISTORIQUE

Pour rappeler les termes de M.H. MAXWELL, le Directeur de la section néphrologie et hypertension du Cedars-Sinai Medical Center de Los Angeles, et dont les travaux sur la rénine, l'angiotensine et l'aldostérone dans l'hypertension artérielle font autorité :

"L'histoire de la rénine, de l'angiotensine et de l'aldostérone, et le rôle que jouent ces substances dans l'homéostasie et en pathologie, est un chapitre en plein mouvement. Au cours des dernières années, un nombre véritablement impressionnant de publications a été consacré aux multiples aspects de ce problème. Plus que dans tout autre domaine de la médecine, ces travaux ont eu un caractère multidisciplinaire, touchant l'histologie, l'anatomie pathologique, la biochimie, la physiologie, l'immunologie, la pharmacologie, l'endocrinologie et la néphrologie. La grande variété des techniques et des voies de recherche, souvent isolées les unes des autres, rend particulièrement difficile l'intégration de tous les résultats et l'assemblage des maillons de cette chaîne. C'est au clinicien qu'il appartient d'analyser, d'interpréter et de synthétiser ces multiples découvertes expérimentales et d'en tenter l'application à la pathologie" (novembre 1969).

Telle est donc actuellement la situation. Mais si nous remontons une ou deux décennies en arrière, nous voyons que le problème était déjà posé en 1945. Si aujourd'hui on sait que la rénine est une protéine accumulée dans les

cellules juxta-glomérulaires des artérioles afférentes du rein GOORMAGHTIGH, des premiers, en 1945, parlait de "la fonction endocrine des artérioles rénales, et de son rôle dans la pathogénie de l'hypertension artérielle".

Puis en 1957, DUNIHU et ROBERTSON précisaient l'action de l'acétate de désoxycorticostérone et du sodium sur l'appareil juxta-glomérulaire ; W.R. COOK et PICKERING, en 1962, localisaient la rénine dans le rein, et SKINNER, MAC CUBBIN et PAGE, deux ans plus tard, abordaient la question des facteurs de régulation de la sécrétion de la rénine. Déjà était mise au point une technique permettant de préciser l'activité rénine du plasma, et HELMER en 1964 également étudiait celle-ci chez les malades atteints d'hypertension artérielle. R. BOUCHER et ses collaborateurs, en 1964 encore, décrivaient une nouvelle méthode, dite de BOUCHER, pour mesurer les taux d'activité de l'angiotensine et de la rénine dans le plasma humain.

J.W. CONN étudiant l'activité plasmatique de rénine dans l'aldostéronisme primaire, la trouvait supprimée, fait qu'il utilisait pour porter un diagnostic différentiel entre hypertension artérielle et aldostéronisme. En France également, la question fut bientôt à l'ordre du jour. L'année 1965 apporta une série de publications de l'Ecole Strasbourgeoise, avec WARTER, SCHWARTZ, BLOCH, IMBS, VELLY, consacrées à la rénine plasmatique dans l'hypertension artérielle, aux variations posturales des taux de rénine plasmatique chez l'homme normal et chez l'hypertendu, publications qui se poursuivaient en 1966 et se complétaient par les travaux de P. MEYER, MILLIEZ, ALEXANDRE, MENARD, DEVAUX, LEROUX ROBERT ; une série de 261 malades hypertendus a donné lieu à des déterminations systématiques de l'activité rénine plasmatique ; ces mêmes études étant pratiquées dans le syndrome de CONN, hypertension artérielle avec adénome cortico-

surrénal. COHEN et CONN de leur côté ont précisé une augmentation de l'activité rénine plasmatique selon la posture. ROBERTSON dit avoir constaté une production de la rénine par des cultures du cortex rénal.

Le Symposium de la Société Française de Biologie Médicale de Strasbourg (1966) a été consacré aux activités hormonales et enzymatiques du rein, et très particulièrement à l'activité rénine plasmatique. WINER et collaborateurs en 1967 établissent que la détermination de l'activité rénine peut être utilisée dans le diagnostic de l'hypertension rénovasculaire. MENARD indique, avec P. MILLIEZ et PH. MEYER, que dans l'hypertension artérielle d'origine rénale, il existe une "sécrétion inappropriée de rénine." Les résultats de la détermination de rénine plasmatique sont exposés par KLAUS et HEIZMANN en 1967. FITZ pense que la détermination de la rénine dans le sang de la veine rénale permet de diagnostiquer les formes opérables de l'hypertension artérielle ; BROWN et LEVER appliquent les déterminations à l'hypertension humaine et P. MILLIEZ, PH. MEYER et J. MENARD soulignent en 1968 l'intérêt pratique des dosages d'activité rénine plasmatique, comme le font MAXWELL, DUCROT, MEYER et PEGUIGNOT. KLAUS, BOCSKOR et SEIF ont exposé les détails de la régulation de la sécrétion de la rénine dans les hypo et les hyper-aldostéronismes, en utilisant une nouvelle épreuve de stimulation. FISHMAN et collaborateurs pensent que la suppression de l'activité rénine plasmatique peut être utilisée dans le diagnostic de l'hypéraldostéronisme primaire. La déplétion sodique agit sur l'activité rénine du sang veineux du rein, comme le montre VERMILLION.

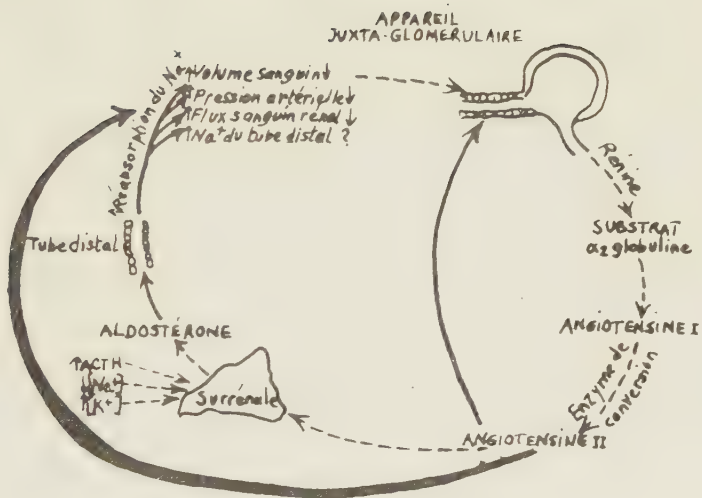
En 1969, SCHWARTZ et BLOCH font un exposé complet des notions actuelles concernant la rénine dans ses rapports avec l'hypertension

Régulation du système rénine-angiotensine-
aldostérone

..... facteurs déclenchant la sécrétion
d'aldostérone

_____ mécanisme de "feedback"

d'après MAXWELL



Monocytes avec granules cytoplasmiques :

cellules juxta-glomérulaires, cellules
afibrillaires, GOORMAGHTIGH 1932, 1944
Cellules de RUYTER 1925, OBERLING 1927

Ilots de cellules épithéliales : BECHTER 1936

Cellules de PETER BECHER PEYRTER
GOORMAGHTIGH 1944, DE MUYLDER 1952

Maculo densa ZIMMERMAN 1933

Plaque épithéliale, EDWARDS 1940

Petites cellules réparties en couches

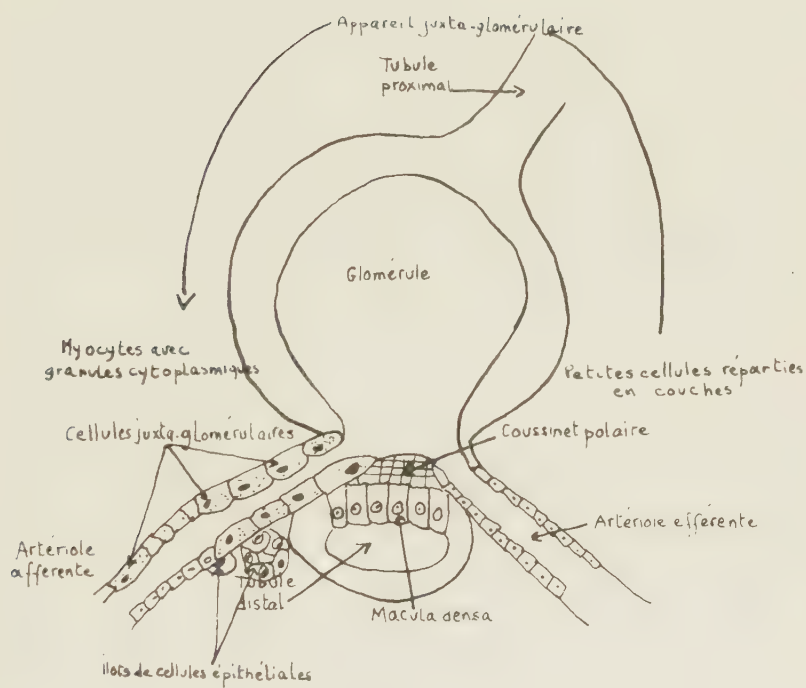
Corpuscule pseudo-Meissnerien GOORMAGHTIGH
1932, 1944

Polkissen, coussinet polaire ZIMMERMAN 1933

Cellules micromusculaires DE MUYLDER 1952

Manchon péri-artériolaire EDWARDS 1940

d'après COOK



artérielle. MICHELAKIS constate des différences d'activité rénine du sang rénal veineux selon la posture. MAXWELL fait le point de la question de l'hypertension artérielle, dans ses rapports avec la rénine, l'angiotensine et l'aldostérone. Enfin en 1970, MENARD, MEYER, FLORET, LEGRAND et MILLIEZ observent des variations du système rénine-angiotensine-aldostérone sous l'action de contraceptif.

On voit par cette rapide énumération, que les travaux se sont en effet multipliés, apportant dans diverses directions des éléments expérimentaux et cliniques permettant de mieux comprendre l'intérêt théorique et pratique de l'activité rénine plasmatique.

III. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.

C'est au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire que s'élabore la formation de la rénine. Il nous faut donc avant tout rappeler l'anatomie et la physiologie normales de cette région :

Cet appareil comporte deux parties principales :

- les cellules granulaires, juxta-glomérulaires, qui sont situées dans la couche moyenne de l'artériole afférente, et
- les cellules de la macula densa, qui constituent une plaque dans la paroi du tube contourné distal, à son origine (GOORMA GHTICH, 1945).

On peut ajouter un troisième élément qui lui aussi fait partie de l'appareil juxta-glomérulaire : le coussin polaire (ou Polkissen de ZIMMERMANN), dit également lacis, situé dans l'angle formé par l'entrée de l'artériole afférente et la sortie de l'artériole efférente. Les cellules sont en contact avec la macula densa, les cellules de ces deux structures étant très étroitement juxtaposées les unes contre les autres sans être séparées par un tissu collagène ; mieux, les limites de ces cellules peuvent s'interpénétrer.

Le cytoplasme des cellules juxta-glomérulaires contient des granules de sécrétion qui à l'état normal varient beaucoup dans leur aspect selon l'espèce. On admet qu'une hypergranulation et une hyperplasie des cellules juxta-

glomérulaires sont l'indice d'une sécrétion active, et qu'inversement, une dégranulation correspond à un arrêt de la sécrétion. (OBERLING 1960) : étude de l'appareil juxta-glomérulaire du Rat au microscope électronique). Chaque fois que les cellules juxtaglomérulaires apparaissent dans une phase d'hypersécrétion, les cellules de la macula densa sont particulièrement hautes, et particulièrement riches en enzymes, par exemple en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Inversement, les cellules de la macula densa diminuent de hauteur, perdent de leur contenu enzymatique si les cellules juxta-glomérulaires sont en état d'hyposécrétion. Ces cellules sont peu nombreuses, difficiles à identifier chez l'homme. Seule la coloration de BOWIE, qui se fixe électivement sur les granules, peut les mettre en évidence.

Ce sont des arguments de divers ordres qui incitent à admettre, et même actuellement prouvent, que c'est bien l'appareil juxta-glomérulaire qui est le lieu de production de la rénine. COOK et PICKERING ont isolé les glomérules du rein par microdissection, ont perfusé dans l'artère rénale une suspension de particules d'oxyde de fer, qui s'arrêtent dans les capillaires glomérulaires : le cortex est broyé, mis en suspension dans une solution saline, passé lentement dans le champ d'un électroaimant, qui attire et retient les glomérules. Ce qui permet de constater que les glomérules contiennent un taux de rénine très supérieur à celui du tissu non glomérulaire : c'est donc, dans le rein, au niveau des glomérules ou de leur voisinage immédiat que se trouve la rénine. L'emploi d'une microguillotine permettant de couper en deux les glomérules a permis de constater que toute la rénine susceptible d'être extraite se trouve dans le pôle vasculaire, et non dans le pôle opposé, et non pas non plus dans

le flocculus glomérulaire lui-même, séparé en deux parties égales dans les deux fractions. Or ce sont les cellules juxtaglomérulaires et la macula densa qui représentent les principales structures spécialisées dans le pôle vasculaire des glomérules. L'ultracentrifugation a permis à COOK de localiser la rénine à l'intérieur des granules des cellules juxta-glomérulaires : ce qui a été vérifié par HARTROFT par la méthode des anticorps antirénine marqués à la fluorescéine (COONS & KAPLAN). Une activité rénine a été constatée dans le rein humain et son point d'élaboration déterminé également au niveau des granules.

Si la localisation de la rénine a pu ainsi être précisée, l'étude même de l'enzyme devenait possible. La rénine, produite par les granules de l'appareil juxtaglomérulaire, est une enzyme protéolytique. C'est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de l'ordre de 42.000. SKEGGS a montré que la rénine existe sous la forme de plusieurs iso-enzymes, et pour sa part a isolé quatre fractions actives de rénine par chromatographie. Et comme les méthodes de purification des protéines ont beaucoup progressé ces dernières années, en particulier grâce à la chromatographie, à la filtration moléculaire sur gels, à l'électrophorèse et à l'ultracentrifugation, on pensait pouvoir réussir à purifier la rénine : ce qui n'a pas encore eu lieu. La structure chimique exacte de la rénine reste inconnue. On doit donc actuellement se contenter d'utiliser des rénines semi-purifiées, et de les mesurer par des méthodes indirectes.

Dans les conditions normales, il y a donc sécrétion de rénine au niveau des cellules de l'appareil juxta-glomérulaire du rein ; sécrétion dont le contrôle s'effectue par l'intervention de divers facteurs dans des limites physiologiques. Mais dans les états pathologiques en particulier comportant une hyperten-

tension artérielle d'origine rénale, un hyperaldostéronisme primitif de CONN ou secondaire, ces limites physiologiques sont dépassées, dans un sens ou dans un autre, et cela avec un parallélisme avec les signes cliniques suffisant pour que la détermination de l'activité rénine plasmatique soit utilisable en pratique.

Le contrôle de la sécrétion de rénine s'exerce par le flux sanguin rénal et ses modifications, normales ou pathologiques, par l'intervention de barorécepteurs intra-rénaux, par celle du sodium.

Il existe des barorécepteurs intra-rénaux, dont l'activité serait de régler la sécrétion de rénine en réponse aux variations de pression dans les artérioles afférentes. Selon SKINNER, MAC CUBBIN et PAGE, il y a corrélation entre l'activité rénine du sang veineux rénal, et les modifications de la pression de perfusion du rein, au cours de sténoses graduées de l'aorte au-dessus de la naissance des artères rénales, le flux sanguin rénal étant maintenu constant : ces expériences sur l'animal ont montré que la sécrétion de rénine augmente lorsque la pression de perfusion diminue.

TOBIAN montre de son côté que puisque les cellules juxtaglomérulaires sont situées à l'intérieur de la paroi de l'artériole afférente, à son extrémité terminale, toute baisse de la pression transmurale, toute diminution du volume dans ces artérioles, par exemple sous l'effet d'une perte des liquides de l'organisme, pourrait provoquer une hypotension, stimulus incitant ces cellules à répondre par une augmentation de la sécrétion de rénine. Toutes les situations dans lesquelles le volume ou la pression transmurale aug-

mente dans les artérioles afférentes, par exemple sous l'effet des apports en sel, entraîneraient une distension de ces barorécepteurs ce qui commande une baisse de la sécrétion en rénine.

Second élément jouant un rôle dans le contrôle de la sécrétion de rénine, la quantité de sodium arrivant dans le tube distal au niveau de la macula densa : les expériences de VANDER & MILLER ont montré que le clampage de l'aorte au-dessus de l'origine de l'artère rénale à 90 mm Hg fait augmenter de façon prolongée la sécrétion de rénine. Une natriurèse provoquée par les diurétiques osmotiques, par la chlorothiazide, sans que soit modifié le clampage aortique, entraîne le retour de la sécrétion de rénine aux valeurs initiales, malgré la basse pression de la perfusion : tout se passe donc comme si la sécrétion de la rénine était contrôlée par la quantité de sodium arrivant au tubule distal dans la région de la macula densa.

Toutes les théories qui font intervenir la macula densa ont en commun le concept suivant; d'une manière ou d'une autre la sécrétion de rénine est contrôlée par les variations de l'apport en sodium à son niveau. Malheureusement les données fournies par l'expérimentation restent contradictoires, puisque pour des mêmes conditions expérimentales d'augmentation de l'apport de sodium au tube distal, la sécrétion de rénine a été trouvée augmentée par THURAU, par MEYER & MILLIEZ, et au contraire diminuée par VANDER & MILLER. M.H. MAXWELL, lui, trouve une élévation de la sécrétion de rénine lorsque la macula densa est mise au contact d'une certaine quantité de sodium dans le tubule distal.

Un troisième facteur a été récemment mis en cause dans le contrôle de la sécrétion de

rénine : les volorécepteurs extra-rénaux agissant par l'intermédiaire de l'innervation rénale et des catécholamines, pour entraîner une libération de rénine. Les contradictions existant à ce jour entre les theories actuelles pourraient s'expliquer par une interaction du système nerveux sympathique avec un récepteur intra-rénal.

Mais la rénine n'agit pas seule, elle appartient à un système rénine-angiotensine-aldostérone étroitement lié fonctionnellement parlant :

la rénine agit sur un substrat plasmatique qui appartient au groupe des α_2 globulines et dont l'activité correspond à la fraction 4-6 de COHN, pour libérer l'angiotensine I : c'est un décapeptide dépourvu d'activité pressive. SKEGGS a réussi à dégrader le substrat par digestion trypsique et ainsi a obtenu un tétradécapeptide qui produit l'angiotensine lorsqu'on le soumet à l'action de la rénine. Ce peptide a été isolé et sa structure précisée ; un schéma établi par MAXWELL montre la séquence des amino-acides aboutissant à la formation de l'angiotensine :

SUBSTRAT (tétradécapeptid)

ASP-ARG-VAL-TYR-ILEU-HIS-PRO-PHE-HIS-LEU-LEU-
VAL-TYR-SER

RENINE

ANGIOTENSINE I (Décapeptide)

ASP-ARG-VAL-TYR-ILEU-HIS-PRO-PHE-HIS-LEU
ENZYME DE CONVERSION
Cl⁻

ANGIOTENSINE II (Octapeptide)

ASP-ARG-VAL-TYR-ILEU-HIS-PRO-PHE

Formation de l'angiotensine : séquence

des amino-acides.

Le tétra-décapeptide a lui même été purifié et cinq substrats actifs de la rénine ont pu être isolés, chacun d'entre eux étant élué à différents pH. Le plasma contient une peptidase appelée enzyme de conversion, qui agit sur l'angiotensine I en détachant le groupe d'acido-terminaux histidylleucine, pour former un actapeptide ou angiotensine II, dont la séquence en acides aminés est indiquée au bas de la figure précédente. L'angiotensine II a été synthétisée en 1957 par SCHWARTZ d'une part, par RITTEL d'autre part.

Sur le plan physiologique la rénine n'a pas d'effets connus en dehors de son action enzymatique ,
l'angiotensine est la plus puissante substance vasoconstrictive connue, elle est à cet égard 30 fois plus active que la noradrénaline ; localement elle contracte les fibres lisses, élève la pression artérielle, mais également elle libère les catécholamines. Sur le rein, à dose physiologique l'angiotensine est antidiurétique et antinatriurétique, elle diminue le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire, augmente la fraction filtrée. Des doses pharmacologiques augmentent la diurèse et la natriurie, malgré la persistance de la réduction du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. L'angiotensine pourrait avoir une action tubulaire directe d'inhibition de la réabsorption du sodium. Chez les hypertendus, une dose faible d'angiotensine élève la diurèse et la natriurèse, sans modifier l'hémodynamique rénale.

Quant à l'aldostérone, que nous verrons intervenir dans le syndrome de CONN, elle agit sur les cellules tubulaires rénales po-

tentialise l'échange du sodium contre le potassium et les ions H^+ au niveau du tubule distal ; elle renforce l'action des catécholamines sur la musculature lisse vasculaire.

IV. DOSAGE DE L'ACTIVITE RENINE PLASMA- TIQUE

Nous avons dit plus haut que la rénine, présente dans les extraits rénaux, catalyse à partir d'un substrat plasmatique la formation d'angiotensine I ; puis, dans un second temps, l'enzyme de conversion transforme ce décapeptide en octopeptide vasopresseur, l'angiotensine II, celle-ci pouvant être dénaturée par des enzymes en partie spécifiques, les angiotensinases.

La biochimie du système rénine-angiotensine est encore mal connue, la rénine, protéine de faible poids moléculaire, environ 45 000, n'a jamais été obtenue à l'état pur. Le substrat est constitué d' α_2 glycoprotéines de composition inconnue, et on ignore à peu près tout de l'enzyme de conversion. La composition en acides aminés varie avec l'espèce, la formule des angiotensines humaines vient d'être précisée par MAXWELL. Pour apprécier les faibles quantités de rénine présentes dans le plasma artériel et veineux périphérique, on doit déterminer la vitesse de formation de l'angiotensine I qui est proportionnelle à la quantité de rénine. Un dosage idéal serait réalisé si la rénine isolée du plasma et purifiée était incubée dans les conditions optimales, avec un excès de substrat, dans un milieu libre d'enzymes de conversion, d'inhibiteurs et d'angiotensinases. ALEXANDRE, DEVAUX et Ph. MEYER écrivaient en 1966 qu'une telle méthode n'existe pas. Quatre années plus tard on continue à mesurer la rénine indirectement dans le plasma par des méthodes biologiques qui

indiquent la capacité du système à libérer l'angiotensine. La méthode la plus employée est celle de BOUCHER, de Montreal, qui dépend de l'élévation de la pression sanguine chez un Rat néphrectomisé. Les résultats sont donc exprimés en termes d'activité rénine plutôt qu'en concentration de la rénine. Une activité rénine normale est comprise entre 0 et 30 nanogrammes par litre par minute, en clinostatisme et avec un régime normalement salé, puisque l'orthostatisme ou un régime pauvre en sodium, ou les deux, augmentent l'activité rénine plasmatique.

Dans les méthodes employées, c'est l'angiotensine II libérée par incubation qui est dosée biologiquement. L'activité rénine mesurée est donc globale, les deux réactions génératrices d'angiotensine n'étant pas séparées. La quantité d'angiotensine obtenue varie non seulement avec la concentration de rénine, mais dépend aussi des autres facteurs incontrôlés : c'est ainsi que le pH d'incubation est généralement choisi assez bas pour diminuer l'action des angiotensinases ; mais à ces pH les activités de la rénine et de l'enzyme de conversion sont également fortement diminuées ;

- que la présence d'inhibiteurs plasmatiques peut fausser l'interprétation des dosages d'activité rénine ; pour une même teneur en rénine, à substrat égal, la quantité d'angiotensine formée varie d'un plasma à l'autre ;

- que l'excès de substrat, condition indispensable pour le dosage est vraisemblable mais non certaine dans les cas où le plasma est incubé seul, comme dans les techniques de BOUCHER, de HELMER, de PICKENS, de DE VITO, de WARZYNSKI, de YOSHINAGA. Pour de grandes quantités de rénine, il n'est pas prouvé que

la réaction ne dépasse pas le temps de vitesse initiale. Les techniques de DEXTER, de FASCIOLO, de MUNOZ, cherchent à palier cet inconvénient par l'adjonction de substrat.

LEVERT et PEART (1964) du Saint Mary's Hospital de Londres, ont mis au point une technique qui à cet égard paraissait beaucoup plus satisfaisante : la rénine isolée du plasma est incubée avec un excès de substrat purifié. On calcule la vitesse de formation de l'angiotensine dans le cadre d'une réaction rénine-substrat toujours d'ordre zéro. Mais ce procédé présentait néanmoins des inconvénients, puisqu'il ne permettait ni de préciser la participation de l'enzyme de conversion, ni de détecter la présence d'inhibiteurs plasmatiques.

C'est finalement, actuellement, la méthode de BOUCHER ou la méthode BOUCHER GENEST, qui sont utilisées dans les recherches cliniques. PH. MEYER, P. MILLIEZ et leurs collaborateurs dans trois cas de syndrome de CONN, hypertension artérielle avec adénome corticossurénal, ont dosé l'activité rénine plasmatique par la méthode de dosage de BOUCHER : l'angiotensine libérée par l'action enzymatique de la rénine pendant une incubation de trois heures, est estimée sur le Rat ayant subi une néphrectomie bilatérale depuis 18 à 24 heures, trachéotomisé, bi-vagotomisé, bloqué par le penthonium à la dose de 25 mg de produit par kg de poids du corps, en injection sous-cutanée, anesthésié enfin au Nembutal à la dose de 50 mg/Kg de poids du corps et par voie sous-cutanée. La réponse obtenue est comparée, par la méthode dite des quatre points, à celle provoquée par l'aldactome (Byla), les résultats étant exprimés en nanogrammes d'angiotensine libérée par litre de plasma et par minute : ng/l min. Par la suite il a été établi que

la durée de l'incubation du plasma devait être de trois heures pour le plasma veineux périphérique, et de deux heures pour le plasma veineux rénal ; la récupération de l'angiotensine ajoutée au plasma est en moyenne de 70 % avant l'incubation.

Récemment, SCHWARTZ, BLOCH et collaborateurs, de Strasbourg, dans une série de 286 sujets : dont 31 normotendus, et 255 hypertendus, dont 195 hypertendus essentiels et 60 hypertendus présentant des lésions mineures ou majeures au niveau des artères rénales, ont déterminé l'activité rénine plasmatique selon la technique de BOUCHER et GENEST :

le dosage de l'angiotensine II, resté longtemps imprécis, n'est possible que depuis quelques mois grâce aux techniques radio-immuno-chimiques décrites par BOYD et LANDON, CATT et CAIN, VALLOTON, PAGE et HABER au cours de l'année 1967.

A défaut de l'angiotensine, SCHWARTZ, BLOCH et collaborateurs ont dosé l'activité rénine selon la technique de BOUCHER & GENEST : le plasma prélevé est incubé pendant trois heures à 37° C et à pH = 5,5, proche du pH optimal de la réaction enzyme-substrat. L'action des angiotensinases présentes est inhibée par l'EDTA. L'angiotensine II formée au cours de l'incubation est mesurée par essai biologique sur le Rat. Les résultats sont exprimés en nanogrammes d'angiotensine II libérés par 10 ml de plasma en trois heures.

Les conditions de prélèvement doivent être très strictement observées ; l'activité rénine plasmatique varie en effet, nous l'avons vu, selon l'apport sodique. Pour cette raison, les prélèvements sanguins ne doivent être faits qu'après quatre jours d'apport sodique normal, soit 150 mEq/jour, pendant lesquels

on interdit au malade toute prise de médication hypotensive ou salidiurétique.

Par ailleurs, le taux de rénine plasmatique varie selon la position du corps, comme l'ont montré COHEN et CONN dès 1964, variations qui vont de pair avec les modifications de l'hémodynamique rénale provoquées par les changements de posture ; le flux plasmatique rénal diminuant au passage de la position couchée à la position debout. Il est donc nécessaire de standardiser la position du malade lors de la prise de sang. SCHWARTZ et BLOCH prélèvent l'échantillon sanguin sur le sujet couché et à jeun, à huit heures, après un repos en décubitus absolu d'au moins huit heures. Au besoin, ils pratiquent un deuxième prélèvement en position debout, après quinze minutes d'orthostatisme ; c'est le test de posture décrit par WARTER, SCHWARTZ et BLOCH en 1966.

Quant au lieu du prélèvement, il diffère selon l'échantillon à obtenir : on prélève le sang veineux par ponction au pli du coude, et s'il s'agit de sang rénal, par cathétérisme d'une veine rénale. On recueille dans les deux cas, 20 ml de sang dans un tube de verre renfermant un ml d'EDTA à 3,8 %, à pH = 6,5. Le sang est immédiatement placé dans un bain de glace et transporté ainsi au laboratoire. Il est alors centrifugé. Le plasma est conservé au congélateur jusqu'au moment du dosage.

C'est surtout au niveau du plasma veineux périphérique que les dosages d'activité rénine sont faits. Chez le sujet normal en décubitus strict depuis au moins 10 heures, recevant environ 120 mEq de sodium par 24 heures, varie de 4 à 18 ng/litre/minute, selon PH. MEYER et MILLIEZ. La moyenne de l'activité rénine pour une population de 31 sujets normo-tendus, dont 24 hommes et 7 femmes, a été dans la série de SCHWARTZ et BLOCH, de 32,4 ng, avec une

21 atrophies rénales unilatérales	22,3 [±] 4,8
44 sténoses de l'artère rénale	35,1 [±] 7,0
8 hyperplasies fibromusculaires	13,5 [±] 4,6
3 anévrysmes de l'artère rénale	NORMAL
4 hyperaldostéronisme primaire	NORMAL ou
LIMITE INFÉRIEURE.	

V. APPLICATIONS CLINIQUES

Il semble qu'en l'état actuel de nos connaissances physiologiques et biologiques, et des techniques utilisables, l'intérêt principal du dosage de l'activité rénine plasmatique réside dans un diagnostic différentiel des diverses étiologies à l'origine des hypertensions artérielles :

principalement, le dosage de la rénine plasmatique exprimée par son activité en ng/l/min va permettre de porter un diagnostic différentiel entre les hypertensions artérielles essentielles, dans lesquelles l'activité rénine plasmatique reste pratiquement normale, et hypertensions artérielles d'origine vasculo-rénale, dans lesquelles l'activité rénine plasmatique se trouve considérablement augmentée, dans le sang veineux rénal et dans le sang veineux périphérique.

Toutefois, à l'intérieur du groupe des hypertensions artérielles essentielles, il y a lieu de faire une subdivision en formes bénignes et formes malignes, dans lesquelles l'activité rénine plasmatique se comporte diversement.

Hypertension artérielle essentielle.

Les résultats qu'ils ont obtenus incitent SCHWARTZ et BLOCH à cette distinction entre formes bénignes et formes malignes, distinc-

tion qui nous paraît avoir une grande importance clinique.

Chez 177 malades atteints d'hypertension artérielle essentielle bénigne, les auteurs strasbourgeois trouvent une moyenne d'activité rénine de 18,5 ng/l/min., en position couchée pour le prélèvement. Ces valeurs sont nettement inférieures à celles de la normale. Après test de posture, le taux s'est élevé à 21 ng contre 16,4 ng en décubitus. Il y a donc eu dans ces hypertensions artérielles essentielles bénignes, une diminution de l'activité rénine plasmatique par rapport aux taux trouvés chez les normo-tendus, et à fortiori chez les sujets atteints d'hypertension artérielle d'origine vasculorénale. On peut expliquer cette baisse de l'activité rénine du plasma par une réponse de l'appareil juxtaglomérulaire sous la forme d'une hyposécrétion de rénine à l'augmentation de pression de la perfusion rénale. Cette élévation de pression est telle que le passage du clinostatisme à l'orthostatisme n'entraîne plus de variations de l'hémodynamique rénale suffisante pour modifier la sécrétion de rénine. CONN pense que l'absence d'augmentation de l'activité rénine aux changements de position est un des critères de l'hypéraldostéronisme primaire : cette absence se retrouve donc également dans les hypertensions artérielles essentielles bénignes, ce qui doit rendre prudent dans l'interprétation des résultats obtenus.

WARTER en effet est moins catégorique et signale la dispersion des taux. Pour LARAGH, cité par MAXWELL, la sécrétion de l'aldostérone et son taux d'excrétion chez les malades atteints d'hypertension artérielle bénigne sont identiques à ceux des sujets normaux. Ce qui est en contradiction avec l'hypothèse formulée initialement par GENEST et ses collaborateurs selon qui l'hypertension artérielle es-

sentielle bénigne pourrait représenter un hyperaldostéronisme méconnu.

Dans les hypertensions artérielles essentielles malignes, on sait qu'il faut tenir compte d'une évolutivité et d'une gravité pronostique particulières. SMITHWICK a établi une classification tenant compte en particulier de l'atteinte du fond d'oeil avec stades I-IV, des signes d'insuffisance ventriculaire, d'une insuffisance rénale modérée. SCHWARTZ et BLOCH pensent que cette forme se caractérise à l'examen artériographique par la gracilité des branches de divisions de l'artère rénale, la rareté de la vascularisation artériolaire, donnant un aspect en arbre mort très particulier.

Dans sa série de 18 malades atteints d'hypertension artérielle essentielle maligne, SCHWARTZ trouve une moyenne d'activité rénine plasmatique de 70,7 ng/l/min., ce qui est un chiffre significativement supérieur aux taux normaux. Chez 13 des sujets de cette série, l'activité rénine plasmatique moyenne était de 54,5 ng en clinostatisme, et de 77,1 ng en orthostatisme, soit une augmentation de 41 %. Il y a donc augmentation de l'activité rénine lorsque la maladie hypertensive se complique de néphroangiosclérose maligne. Il n'est pas impossible que des modifications du capital hydrosodé, et leur retentissement sur la sécrétion de rénine, soient les responsables d'une insuffisance rénale à ses débuts. Mais peut-être faut-il incriminer une ischémie rénale liée à l'atteinte des artérioles intrarénales comme l'un des facteurs responsables et des modifications électrolytiques et de l'hypersécrétion de rénine. LARAGH, MAXWELL, soulignent la situation dans l'hypertension maligne, avec des taux extrêmement élevés d'aldostérone, quelque soit le niveau de l'apport sodé, ce qu'ils expliquent comme suit : dans

l'hypertension maligne, il est possible qu'une altération profonde des vaisseaux intrarénaux entraîne une réduction importante de la pression de perfusion du sang dans le rein. Cette réduction, ischémiante, entraînerait une augmentation de la production de rénine et d'angiotensine, et une production maximale d'aldostérone, cette dernière surajoutant son action à celle de l'angiotensine en provoquant une altération vasculaire directe et une aggravation des lésions rénales, avec déclenchement d'un véritable cercle vicieux. La diminution de la pression de perfusion rénale étant provoquée par des lésions organiques des vaisseaux intrarénaux plus que par une simple vasoconstriction, le mécanisme normal de commande ne pourrait pas s'exercer et la sécrétion de rénine ne pourrait plus être freinée. Dans toutes les études consacrées à cet aspect de l'hypertension maligne, expérimentale ou clinique on a constaté une augmentation simultanée des taux de rénine et d'aldostérone.

o

Hypertension artérielle d'origine vasculorénale.

On sait que les hypertensions rénovasculaires sont dues à une obstruction de l'artère rénale ou de l'une de ses branches. En principe cette forme relève de la chirurgie et est curable, puisqu'elle correspond sur le plan clinique à l'expérience de GOLDBLATT.

Les lésions de l'artère rénale susceptibles de provoquer une maladie hypertensive sont dues essentiellement à l'athérome, qui se situe de préférence sur le tiers proximal de l'artère, et à la dysplasie fibromusculaire, qui frappe davantage les deux tiers distaux du vaisseau. On peut d'ailleurs diagnostiquer

ces lésions par l'artériographie rénale, la dilatation post-sténotique, l'importance de la circulation de suppléance permettent d'apprécier la gravité du rétrécissement vasculaire. Si l'oblitération de l'artère rénale est complète, on constate au temps néphrographique une opacification du parenchyme reflétant l'existence d'une vascularisation rénale rémanente. L'artériographie pourrait représenter un critère diagnostique de l'hypertension rénovasculaire. Mais en réalité, des lésions sténosantes de l'artère rénale ne sont pas exceptionnelles chez les normo-tendus ; autrement dit l'hypertension artérielle ne relève pas forcément de la sténose objectivée par artériographie rénale. Par ailleurs, la levée chirurgicale de l'obstacle à la circulation rénale ne ramène pas forcément, chez le sujet hypertendu, un retour à la pression normale.

C'est pourquoi SCHWARTZ et BLOCH proposent de distinguer les sténoses mineures, non opérantes, des sténoses majeures rendues responsables de l'hypertension artérielle dite rénovasculaire. Le dosage et la signification de l'activité rénine seront donc de valeur différente selon la gravité des lésions, mineures ou majeures :

Lésions mineures, qui entraînent des sténoses sans retentissement tensionnel appelées par SCHWARTZ "sténoses non opérantes", d'après l'étude de 16 malades hypertendus groupés pour 14 lésions artérielles rénales unilatérales et 2 bilatérales, selon les critères suivants :

à l'urographie, la sécrétion du produit iodé est d'égale intensité, apparaissant dans des délais identiques pour les deux reins. La lésion sur les clichés artériographiques est discrète, réduite à une encoche ostiale, à

une irrégularité du trajet artériel, sans dilatation post-sténosique. Au temps néphrographique, on ne trouve pas de différence supérieure à un centimètre entre les dimensions de deux reins.

La moyenne de l'activité rénine en position couchée est de 22,7 mg, soit une valeur statistiquement inférieure aux taux normaux, mais analogue à celle des hypertensions essentielles. En d'autres termes, la lésion artérielle rénale n'est pas responsable de l'hypertension, qui est à classer dans le groupe des formes essentielles.

Lésions majeures : ce sont les sténoses opérantes, les oblitérations de l'artère rénale. Dans ce groupe SCHWARTZ et BLOCH classent 44 malades hypertendus chez qui on a trouvé : 4 fois, une oblitération de l'artère rénale ;

23 fois, une sténose unilatérale ;

6 fois une sténose bilatérale ;

3 fois une thrombose du carrefour aortique, atteignant l'ostium d'une artère rénale ;

8 fois, une dysplasie fibromusculaire.

Dans ces lésions majeures d'oblitération, sténose uni ou bilatérale, thrombose, la valeur moyenne de l'activité rénine a été trouvée par SCHWARTZ de 67,1 ng, donc un taux supérieur à la normale. Dans le sang veineux périphérique prélevé en décubitus, l'augmentation n'existe que dans 69 % des cas ; avec le test de posture et le dosage dans le sang veineux rénal effluent du rein incriminé, on arrive à d'autres résultats :

Epreuve de posture : chez 13 malades en décubitus, la valeur moyenne de l'activité rénine était de 57 ng/10 ml pour s'élever à 91 ng/ml après 15 minutes d'orthostatisme, soit une augmentation de 59 %. Mais surtout, dans quatre cas sur 13, l'activité rénine était normale en clinostatisme, très pathologique dans

son augmentation en orthostatisme, ce qui révèle un déficit de la vascularisation rénale masqué en position couchée. La comparaison des activités rénine dans le sang périphérique prélevé en clinistatisme et dans le sang veineux rénal du côté atteint a montré à SCHWARTZ de très significatives différences :

	sang périphérique	sang veineux rénal
oblitération	50 ng	306 ng
oblitération	22 ng	500 ng
oblitération	57 ng	210 ng
sténose	50 ng	166 ng
sténose	32 ng	50 ng
sténose	50 ng	120 ng
sténose	58 ng	130 ng

Ce tableau montre que dans 10 cas l'activité rénine était normale dans le sang périphérique et pathologiquement augmentée dans le sang veineux rénal. Mais dans 5 cas l'activité rénine est demeurée basse ou normale dans tous les modes d'exploration.

MEYER & MILLIEZ ont déterminé l'activité rénine moyenne chez 21 hypertendus avec atrophie rénale unilatérale, à 22,3 ng. Ce qui représente une nette augmentation sur les taux normaux. Mais dans 17 cas, l'activité rénine reste comprise dans les limites de la normale. Il y a donc un certain chevauchement avec les valeurs obtenues chez les témoins normotendus.

Chez 44 hypertendus par sténose artérielle rénale, MEYER et MILLIEZ trouvent une activité rénine moyenne de 35,1 ng ; mais en prenant les cas individuellement, on trouve 27 fois une activité rénine normale. Pourtant dans 29 de ces 44 cas, il s'agissait de sténoses majeures ; la répartition de l'activité rénine étant pour ces 29 cas sensiblement identique

à celle de l'ensemble des sténoses. Par ailleurs, dans huit cas de sténose majeure, l'activité rénine du sang veineux périphérique, l'activité rénine du sang veineux du rein opposé à la sténose, sont souvent normales ; l'activité rénine du sang veineux périphérique peut être normale en présence d'une activité élevée dans le rein sténosé et dans la veine cave inférieure en aval des veines rénales. Dans huit cas de sténose artérielle rénale radiologiquement modérée, sans dilatation post-stricturale, sans retentissement apparent sur l'hémodynamique rénale, les épreuves fonctionnelles rénales séparées étant symétriques, on a constaté : sept fois sur huit, l'activité rénine est identique dans le sang veineux du côté apparemment sténosé et dans celui du côté opposé ; ce taux d'activité rénine étant le même que celui du sang veineux périphérique ; dans un cas la concentration de rénine a été augmentée dans le sang veineux du rein sténosé ; les valeurs ont été trouvées normales dans deux cas d'anévrysme de l'artère rénale, dans un cas de fistule artérioveineuse par tumeur du rein, cela dans le sang veineux périphérique.

Dysplasie fibromusculaire de la média de l'artère rénale. Ce sont là des causes d'hypertension artérielle vasculo-rénale assez particulières qui donnent un aspect artériographique facilement identifiable. Dans huit cas de MEYER et MILLIEZ, la moyenne de l'activité rénine a été comparable à celle des sujets témoins : 13,5 ng. Dans huit cas, également, de SCHWARTZ et BLOCH, l'activité rénine a été dosée, mais avec les résultats suivants : dans six cas, l'activité a été inférieure aux valeurs normales dans un cas, elle a été normale,

dans un cas, elle était franchement augmentée.

Les différents auteurs s'accordent à reconnaître l'absence de rapport entre l'activité rénine et la gravité de l'hypertension, ni entre cette activité rénine et l'ancienneté de l'hypertension rénovasculaire. Toutefois la multiplication des déterminations de l'activité rénine a fait apparaître un fait intéressant : les taux les plus bas correspondent aux hypertensions les plus anciennes, inversement, les taux d'activité rénine les plus élevés correspondent aux hypertensions les plus récentes, et tout se passe comme si l'hypertension rénovasculaire évoluait en deux temps :

un premier temps où l'activité rénine plasmatique est élevée,
un second temps où elle se normalise, l'hypertension artérielle ne semblant plus relever du mécanisme rénal qui l'a déterminée. A ce stade l'acte chirurgical devient inefficace, alors qu'il compte des succès dans les cas récents.

L'activité rénine enfin est diminuée dans les hypertensions artérielles essentielles bénignes, et dans les fibrodysplasies de l'artère rénale.

o

Hyperaldostéronisme primaire : syndrome de CONN.

Les malades atteints d'hyperaldostéronisme primaire ont tous une sécrétion élevée d'aldostérone, avec simultanément un taux normal ou bas d'activité rénine plasmatique. Mais pour différencier l'aldostéronisme primaire et secondaire la seule détermination de l'activité de la rénine plasmatique ne suffit pas, et il faut y adjoindre des épreuves per-

mettant, comme la sécrétion d'ACTH, d'agir sur la rénine soit comme stimulant, soit comme inhibant. On connaît l'action stimulante d'une restriction sodée et l'action inhibante d'une surcharge en sel sur la rénine. Dans l'aldostéronisme primaire, les traits caractéristiques sont : la suppression de la sécrétion de la rénine par l'installation d'un bilan sodé positif : l'activité plasmatique de la rénine étant constamment abaissée. La natriurèse forcée, la restriction sodée du régime, donnent le même taux de rénine. La privation de sel augmente la sécrétion de l'aldostérone, dont il persiste une régulation extrarénale dans l'aldostéronisme primaire.

Ph. MEYER et P. MILLIEZ ont étudié l'activité rénine périphérique dans quatre cas d'hypertension avec adénome sécrétant de la surrénale, réalisant un syndrome de CONN. Les taux ont été inférieurs aux valeurs les plus basses trouvées chez les témoins normotendus et chez les sujets atteints d'hypertension essentielle. Dans un cas de ces auteurs, l'activité rénine se situait à la limite inférieure des valeurs normales, mais s'accompagnait d'une forte augmentation de l'aldostérone, et de la tétrahydro-aldostérone urinaire.

adénome corticosurrénal

activité rénine ng/l.min.	aldostérone et tétrahydro- aldostérone (T.H.A.) microgr/24 heures
1,9 2,8 (sang artériel)	aldostérone 38 40 30 T.H.A. 100 80 100
2,8	aldostérone 70 T.H.A. 200
7,0	aldostérone 24 T.H.A. 60
4,1	aldostérone 20 T.H.A. 80

Lors des prélèvements, le régime comportait 110 mEq/24 heures.

L'intérêt pratique de ces dosages de l'activité rénine plasmatique dans le syndrome de CONN mérite considération. L'hypertension peut y être sévère, voire maligne, étant donnés les chiffres de la tension artérielle diastolique, les lésions de nécrose fibrinoïde artériolaires à la biopsie rénale, l'oedème du fond d'oeil, qu'il est possible d'y constater. Les descriptions princeps du syndrome de CONN parlaient d'hypertension modeste. Par la suite, bien des observations ont prouvé la possibilité d'hypertension maligne au cours de l'hyperaldostéronisme primaire, ce qui risque de faire confondre le syndrome de CONN avec une hypertension artérielle essentielle, sévère ou maligne, comportant un hyperaldostéronisme secondaire. L'exploration dynamique de la fonction corticosurrénale ne permet pas de préciser la nature de l'hyperaldostéronisme, les résultats obtenus dans le syndrome de CONN variant d'un cas à l'autre. Le dosage de l'activité rénine du plasma paraît aujourd'hui le meilleur procédé pour définir au cours d'une hypertension artérielle la nature, primaire ou secondaire, de l'hyperaldostéronisme BROWN, CONN, GENEST, MERIEL, PH. MEYER et P. MILLIEZ, ont démontré que l'activité rénine plasmatique était abaissée dans l'hyperaldostéronisme primaire du syndrome de CONN. Les histologistes ont de leur côté constaté une dégranulation de l'appareil juxtaglomérulaire dans ce syndrome. Pour certains auteurs, l'inhibition de la sécrétion de rénine dans l'hyperaldostéronisme primaire est tel qu'aucune activité rénine n'est décelable dans le plasma; dans certains cas de PH. MEYER et P. MILLIEZ pourtant cette baisse a été plus modérée.

Mais un élément biologique important du diagnostic reste dans le syndrome de CONN une

franche augmentation de l'excrétion de l'aldostérone ou d'un de ses métabolites.

CONN propose, si l'activité rénine est trouvée normale d'en étudier les variations en régime désodé, en orthostatisme. Si dans ces conditions, il n'y a pas augmentation de l'activité rénine plasmatique, on pensera à un hyperaldostéronisme primaire ; l'inhibition de la sécrétion de rénine est telle que les stimuli physiologiques qui la déclenchent normalement : orthostatisme, régime sans sodium, deviennent inopérants. Sur le plan pratique, une activité rénine normale ou basse, ne s'élevant ni en orthostatisme, ni en régime désodé, mais accompagnée d'une aldostérinurie élevée, commande l'intervention chirurgicale, quels que soient les signes cliniques et biologiques. En l'absence d'adénome corticosurrénal visible, on procède à une surrénalectomie unilatérale ; si des coupes sériées découvrent l'adénome, on termine l'intervention ; si la première glande est normale, on excise les deux tiers de la seconde surrénale. Des coupes sériées ont toutes les chances de découvrir l'adénome.

Pour expliquer le mécanisme de la baisse de l'activité rénine dans le syndrome de CONN, on a invoqué une diminution de la sécrétion de la rénine. Quant à son mécanisme, le rôle de l'aldostérone par action directe sur l'appareil juxta-glomérulaire est indéfendable. Le potassium pourrait intervenir indirectement au niveau du tube rénal. On ne peut retenir le rôle d'une hypernatrémie, inconstante dans le syndrome de CONN. Par contre le rôle de la volémie plasmatique, encore hypothétique est cependant vraisemblable. La libération de la rénine paraît dépendre de la volémie plasmatique, et dans le syndrome de CONN, l'hypervolémie serait la cause de l'abaissement de la rénine plasmatique, l'hypervolémie elle-

même étant provoquée par la rétention de sodium secondaire à l'hyperaldostéronisme.

o

Hyperaldostéronisme secondaire. On peut distinguer les formes avec oedèmes et les formes sans oedèmes.

Dans l'aldostéronisme secondaire avec oedème, on constate une cirrhose, une néphrose ; la carence en sodium entraîne une élévation de l'activité rénine plasmatique ; mais contrairement à ce qui a lieu chez le sujet normal, la charge en sodium ne fait pas descendre le taux de rénine au-dessous de la valeur de départ.

Dans l'aldostéronisme secondaire sans oedème, on constate une sténose des artères rénales, mais aucune altération de la régulation de la rénine au cours des épreuves de charge sodée.

Syndrome de BARTTER (1960) : ce syndrome comporte la triade : hyperplasie de l'appareil juxta-glomérulaire, aldostéronisme marqué, secondaire, avec alcalose hypokaliémique sévère, hypotonie artérielle.

Ce syndrome s'observe surtout chez l'enfant et l'adolescent. Dans sa pathogénie, on invoque une résistance congénitale partielle des vaisseaux contre l'angiotensine, d'où stimulation compensatrice de rénine et consécutive-ment de l'aldostérone. L'épreuve de la natriurèse forcée entraîne une élévation rapide de l'activité rénine plasmatique ; ce qui permet de relier le syndrome de BARTTER à une déficience partielle congénitale de la réabsorption tubulaire du sodium dans la portion du tube avant la macula densa, qui secondairement, par excitation des chémorécepteurs au niveau

de la macula densa, entraîne une stimulation de sécrétion de la rénine. L'élévation de la synthèse de l'aldostérone compense la diminution de résorption du sodium dans la portion distale du tube rénal, ce qui a pour conséquence une alcalose hypokaliémique.

o

Hypertensions par phéochromocytomes. PH.
MEYER et P. MILLIEZ ont déterminé l'activité rénine dans sept cas de phéochromocytomes avec hypertension permanente très élevée ; le taux moyen a été de 42,6 ng avec un écart de 21,2. Dans deux cas l'activité rénine du plasma du sang veineux périphérique a été trouvée normale, mais avec des taux individuels très variables.

Pour nous résumer :

chez les témoins l'activité rénine	
moyenne est de	13,7 ng
dans l'hypertension artérielle essentielle (sans distinction de formes bénignes et malignes)	22,6 ng
hypertension avec atrophie rénale unilatérale ..	22,3 ng
hypertension avec sténose de l'artère rénale	35 ng
hypertension avec hyperplasie de l'artère rénale	13,5 ng
hypertension avec anévrysme de l'artère rénale ..	13,7 ng
hypertension par phéochromocytome	42,6
hypertension du syndrome de CONN	limite inf. normale

Ces chiffres sont des moyennes portant sur un nombre plus ou moins important de cas. Ils n'ont donc rien d'absolu dans leur signification, mais interviennent, comme la plupart des résultats des examens et épreuves biochimiques, dans un dossier clinique et radiologi-

que ; les divers éléments qui le composent prennent un sens d'orientation par leur addition même ; le comportement de l'activité rénine plasmatique joue à cet égard un rôle important, pour distinguer l'hypertension artérielle essentielle, bénigne et maligne, de l'hypertension rénovasculaire et des syndromes d'hyperaldostéronisme hypertensifs.

Sans être encore un examen de routine, le dosage de l'activité rénine plasmatique mérite de prendre une place toujours plus importante dans l'étude des états hypertensifs, aux étiologies diverses et souvent difficiles à préciser ...

VI. CONCLUSIONS.

I. Les progrès de l'histochimie ont permis de situer la sécrétion de la rénine au niveau des granules de l'appareil juxtaglomérulaire du rein et d'en définir la nature comme une glycoprotéine, enzyme protéolytique, et d'en préciser le rôle sur un substrat plasmatique libérant l'angiotensine I. A son tour sous l'action d'une enzyme de conversion, l'angiotensine I qui est un décapeptide donne lieu à l'angiotensine II qui est un octapeptide.

II. Ces diverses substances, dont la sécrétion et l'action sont dépendantes d'un certain nombre de facteurs physiques et chimiques, se comportent différemment dans les diverses hypertensions artérielles ; on a donc jugé intéressant de mettre au point des techniques susceptibles de doser l'activité rénine du plasma du sang veineux rénal et surtout périphérique, et de donner aux résultats obtenus une signification clinique.

III. Nous avons rappelé la technique de ce dosage indirect de l'activité rénine, et montré quels taux étaient observés dans les états pathologiques suivants :
en partant des données normales chez les normotendus, nous avons indiqué les taux moyens de l'activité rénine dans les hypertensions artérielles essentielles, bénignes, malignes ; dans les hypertensions artérielles réno-vasculaires, par sténose, hyperplasie, anévrisme de l'artère rénale ; dans les hypertensions de l'hyperaldostéronisme primaire ou syndrome de CONN, dans les for-

mes secondaires ;
enfin, dans les hypertensions par phéochromocytome.

IV. Sans être d'une constance et d'une importance régulières, les taux d'activité rénine plasmatique sont dans l'ensemble assez significatifs pour permettre des diagnostics différentiels entre hypertension essentielle et hypertension de cause rénale, entre hypertension et hyperaldostéronisme primaire. Les résultats des dosages, à effectuer au cours d'épreuves d'orthostatisme, de surcharge sodée, prennent leur place parmi les autres éléments du dossier et apportent de précieux renseignements concernant l'étiologie de l'hypertension observée. Il s'agit là certainement d'un apport dont les applications vont s'étendre chaque fois qu'il s'agit d'explorer une hypertension artérielle.

Vu :

Le Président :

Signé : H. BRICAIRE

Vu :

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

VII. BIBLIOGRAPHIE

- BLOCH R., IMBS J.L., SCHWARTZ J., WARTER J.
Hypertension artérielle et taux de rénine
plasmatique.
Soc. Fr. Thérap. Pharmacodynamie 24 avril
1965. In Thérapie 1965.
- BOUCHER R., VEYRAT V., DE CHAMPLAIN J., GENEST
J.
New procedures for measurement of human
plasma angiotensin and renin activity
levels.
Canad. Med. Assoc. 25 janv. 1964, 90,
p. 194-201.
- BROWN J.J., DAVIES D.L., LEVER A.F., PARLER R.
A., ROBERTSON J.I.S.
The assay of renin in single glomeruli
and the apparence of the juxta-glomerular
apparatus in the Rabbit following renal
artery constriction.
Clinical Sciences, 1966, 30, p.223-231.
- BROWN J.J., LEVER A.F., ROBERTSON J.I.S.
Plasma renin concentration in human hyper-
tension.
Am. Heart Journ., 1967, 74, p. 413-420.
- COHEN E.L., ROVNER D.R., CONN J.W.
Postural augmentation of plasma renin
activity.
Journ. Am. Med. Assoc. 19 sept. 1966,
197, p. 973-978.
- CONN J.W., COHEN E.L., ROVNER D.R.
Suppression of plasma renin activity in

primary aldosteronism.

Journ. Am. Med. Assoc. 19 oct. 1964, 190,
p. 213-221.

CONN J.W.

Plasma renin activity in primary Aldosteronism Importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension.

Journ. Am. Med. Assoc. 19 octo 1964, 190,
p. 222-225.

CONN J.W., ROVNER D.R., COHEN E.L.

Licorice-induced pseudoaldosteronism, hypertension, hypokaliemia, aldosteronopenia and suppressed plasma renin activity.

Journ. Am. Med. Assoc. 12 août 1968, 205,
p. 492-496.

COOK W.R., PICKERING G.W.

The location of renin in the kidney.

Biochem. Pharmacol. 1962, 9, p. 165-175.

DUNIHUE F.W., ROBERTSON W.V.B.

Effect of desoxycorticosterone acetate and of sodium on juxtaglomerular apparatus.

Endocrinology, 1957, 61, p. 293-299.

FISHMAN L.M., KUCHEL O.

Incidence of primary aldosteronism in uncomplicated essential hypertension. A prospective study with elevated aldosterone secretion and suppressed plasma renin activity used as diagnostic criteria.

Journ. Am. Med. Assoc. 12 août 1968, 205,
p. 497-501.

FITZ A.

Renal venous renin determinations in the diagnosis of surgically correctable hypertension.

Circulation déc. 1967, 36, p. 942-950.

GOORMAGHTIGH N.

La fonction endocrine des artérioles rénales. Son rôle dans la pathogénie de l'hypertension artérielle.

Revue belge Sc. Méd. 1945, 16, p. 65-75.

HELMER O.M.

Renin activity in blood from patient with hypertension.

Canad. Med. Assoc. Journ. 1964, 90, p.221-230.

KLAUS D., HEIZMANN A., SADOWSKI P.

Ergebnisse von Bestimmungen des Plasma Renins.

Deut. Med. Woch., 1967, 92, p. 2114-2119.

KLAUS A., BOCSKOR A., SEIF F.

Regulation de la sécrétion de la rénine dans les hypo et hyper-aldostéronismes. Valeur d'une nouvelle épreuve de stimulation.

Klin. Woch. 15 nov. 1968, 46, p. 1195-1207.

MAXWELL M., DUCROT H., MEYER PH., RICHET F.
PEQUIGNOT H.

Les connaissances nouvelles sur le système rénine angiotensine ont-elles des applications cliniques ?

Presse Méd. 30 nov. 1968, 76, p. 2229-2231.

MENARD J., MEYER P., FLORET E., LEGRAND J.C.,
MILLIEZ P.

Variations du système rénine-angiotensine aldostérone et de l'hormone antidiurétique induites en cinq jours par un contraceptif

Presse Méd., 21 fév. 1970, 78, p. 415-419.

MAXWELL M.H.

Rénine, angiotensine, aldostérone et hypertension artérielle.

Presse Méd., 26 nov. 1969, 77, p. 1857-1859 ; 25 déc. 1969, 77, p. 2107-2110.

MENARD J., MEYER PH., MILLIEZ P.

L'hypertension artérielle d'origine rénale : sécrétion inappropriée de rénine.

Presse Méd., 14 oct. 1967, 75, p. 2083-2085.

MEYER PH., MENARD J., ALEXANDRE J.M., DEVAUX C., DRUET PH., MILLIEZ P.

L'activité rénine plasmatique dans l'hypertension artérielle avec adénome corticosurrénal (syndrome de CONN).

Presse Méd. 18 juin 1966, 74, p. 1585-1589.

MEYER P., ALEXANDRE J.M., DEVAUX C., LEROUX ROBERT C., MILLIEZ P.

Détermination de l'activité rénine plasmatique chez 261 hypertendus.

Presse Méd., 24 sept. 1966, 74, p. 2025-2030.

MICHELAKIS A.M., SIMMONS J.

Effect of posture on renal vein renin activity in hypertension.

Journ. Am. Med. Assoc., 28 avril 1969, 208, p. 659-662.

MILLIEZ P., MEYER PH., MENARD J.

Intérêt pratique des dosages d'activité rénine plasmatique.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 14 juin 1968.

ROBERTSON A.L., SMEBY R.R., BUMPUS F.M., PAGE I.H.

Renin production by organ cultures of renal cortex.

Science, 1965, 149, p. 650-658.

SCHWARTZ J., BLOCH R., IMBS J.L., FONTAINE J.L., VELLY J.

Rénine et hypertension artérielle.

Presse Méd. 8 fév. 1969, 77, p. 237-240.

SKINNER S.L., MAC CUBBIN J.W.
Control of renin secretion.
Circulation Research, 1964, 15, p. 64-73.

VERMILLION S.E., SHEPS S.G., STRONG C.G.,
HARRISON jr E.G., HUNT J.C.
Effect of sodium depletion on renin activity of renal venous plasma in renovascular hypertension.
Journ. Am. Med. Assoc. 23 juin 1969, 208, p. 2302-2306.

WARTER J., SCHWARTZ J., BLOCH R., VELLY J.
Hypertension artérielle et rénine plasmatique.
Presse Méd., 10-17 juill. 1965, 73, p. 1951-1952.

WARTER J., SCHWARTZ J., BLOCH R., DESAULLES E., VELLY J., IMBS J.M.
Variations posturales des taux de rénine plasmatique chez l'homme normal et chez l'hypertendu.
Presse Méd., 24 sept. 1966, 74, p. 2021-2023.

WINER B.M., LUBBE W.F., SIMON M., WILLIAMS J.A.
Renin in the diagnosis of renovascular hypertension. Activité in renal and peripheral vein plasma.
Journ. Am. Med. Assoc., 9 oct. 1967, 202, p. 121-128.

Symposium Soc. Fr. Biol. Med. Strasbourg 3 juin 1966.
Les activités hormonales et enzymatiques du rein.
Presse méd., 14 janv. 1967, 75, p. 95-96.

TABLE DES MATIERES

I . Introduction	9
II . Historique	13
III. Rappel physiologique	21
IV . Dosage de l'activité rénine plasmatique	29
V . Applications cliniques	37
hypertension artérielle essen- tielle	37
hypertension artérielle d'ori- gine vasculo-rénale	40
dysplasies fibromusculaires	44
hyperaldostérorisme primaire (CONN)	45
hyperaldostérorisme secondaire	49
syndrome de BARTTER	49
VI . Conclusions	53
VII. Bibliographie	57

